Lane Medical Library

Aus der
Infektions-Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses
(Dirig. Arzt: Prof. Dr. Friedemann)

Zur Pathogenese und Ätiologie der Scharlachnephritis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Philipp Rosenheim
aus Magdeburg

Tag der Promotion: im Juli 1926

22. Dez.

Ed. Krimmling, Magdeburg, Große Münzstraße 16 ⋆ Buchdruckerei

346

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153524_0262

Dekan: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider.

Referent: Prof. Dr. Friedemann.

Korreferent: Geh. Rat Prof. Dr. His.

Ich gebe die Versicherung ab, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe.

Berlin, April 1926.

Philipp Rosenheim.

Der Scharlach wurde zum ersten Mal von Sydenham am Ende des 17. Jahrhunderts genauer beschrieben. Trotz aller wissenschaftlichen Fortschritte in zwei Jahrhunderten blieb die Ätiologie bis vor wenigen Jahren ungeklärt. Erst mit dem Einsetzen experimenteller Forschung gelang es, dem Scharlachproblem näher zu kommen. So übertrug Cantacuzène[1]) die Krankheit durch Verimpfung von Blut Scharlachkranker auf niedere Affen, wobei sich ein charakteristisches Exanthem und später Abschuppung zeigten. Landsteiner, Levaditi und Prasek[2]) stellten erfolgreiche Infektionsversuche an Schimpansen an, indem sie sie durch Bepinseln der Tonsillen mit dem Rachenabstrich Scharlachkranker infizierten. Bernhardt[3]) spritzte Affen eine Aufschwemmung des Zungenbelages Scharlachkranker ein und konnte schließlich durch Weiterverimpfung des keimfreien Drüsenmaterials einen Scharlach erzeugen. Infektionen mit Streptococcenmaterial mißlangen. Amato[4]) fand 1914 im Blut Scharlachkranker einen Keim, dessen Erregernatur aber zweifelhaft blieb. Neuerdings züchtete Christina[5]) aus dem Blute Scharlachkranker Kulturen anaërober Mikroorganismen, erzeugte durch Verimpfung dieses Materials bei jungen Kaninchen eine unter Cachexie tödlich verlaufende Infektion und behauptete, mit einer aus Kulturmaterial hergestellten Vaccine Kinder gegen Scharlach schützen zu können. Caronia, der die Versuche Christinas fortsetzte, beobachtete im Blut, Knochenmark nnd anderen Organen Scharlachkranker sowie in Kulturen kugelige Gebilde, die zu zweien lagen und sich nach Giemsa färbten. Doch blieben seine Versuche bisher unbestätigt.

Die neusten Experimente stammen von Dick, Dochez und anderen amerikanischen Autoren. Es gelang dem Ehepaar Dick[6]), durch Pinseln der Tonsillen gesunder Menschen mit Reinkulturen von Scharlachstreptococcen einen experimentellen Scharlach zu erzeugen mit typischen Exanthem, das durch Rekonvalescenten-Serum ausgelöscht wurde. Dasselbe glückte ihnen umgekehrt bei einem natürlichen Scharlachexanthem durch ein mit Streptococcen-

toxinen künstlich hergestelltes Serum. Andererseits konnten sie mit Berkefeld-Filtraten von Streptococcenkulturen bei solchen Menschen ein lokales Exanthem erzeugen, die niemals Scharlach gehabt hatten oder im Beginn ihres Scharlachs standen (Positiver Dick-Test)[7][8], während Personen, die durch einmaliges Überstehen gegen Scharlach immun waren, einen negativen Ausfall dieser Reaktion zeigten (Negativer Dick-Test). Ferner ergab sich, daß das Filtrat durch das künstlich hergestellte Serum neutralisiert wurde, während es durch normales Pferdeserum in seiner Wirkung unbeeinflußt blieb. Das Filtrat enthielt also ein specifisches Toxin. Das antitoxische Serum, das Dochez[9][12] durch Immunisierung von Pferden mit Scharlachstreptococcen-Reinkulturen herstellte, war ebenfalls specifisch, denn es vermochte in noch höherem Grade als natürliches Rekonvalescenten-Serum ein Exanthem auszulöschen, während andere Streptococcen-Sera versagten. Ferner gelang die Agglutination[10] mit specifischem Serum nur bei den hämolytischen Streptococcen des Scharlachs; hämolytische Streptococcen bei anderen Erkrankungen wurden nicht agglutiniert. Da somit die von Koch an einen Erreger gestellten Bedingungen erfüllt waren, kamen die Amerikaner zu dem Resultat, daß der hämolytische Scharlachstreptococcus der eigentliche Erreger sei[11]. Wir können uns dieser Anschauung nur anschließen, denn die amerikanischen Arbeiten besitzen eine nach allen Seiten gesicherte Grundlage. Die Behauptungen Christinas und Caronias entbehren bisher ausreichender Bestätigung.

Der Scharlach führt nun nach kurzer Inkubationszeit unter hohem Fieber zu dem typischen Exanthem. In manchen Fällen erliegt der Kranke schon in den ersten Tagen unter septisch-toxischen Erscheinungen der Infektion, zumeist tritt er aber nach dem Abklingen des Exanthems in das Stadium der Rekonvalescenz; diese wird sehr häufig durch Komplikationen gestört, die in einer Angina, Drüsenschwellung, Nephritis oder Herz- und Gelenkaffektionen bestehen[13][14].

Von dieser in der Spätperiode auftretenden Nephritis ist nach heutiger Anschauung scharf eine solche zu trennen, die man bei den schon in den ersten Tagen Gestorbenen öfter finden kann. Klinisch ist diese Nierenerkrankung uncharakteristisch und schwer erkennbar[15]. Im Vordergrund stehen die Erscheinungen des septischen Scharlachs mit hohen Temperaturen, die bis zum Tode kontinuierlich hoch bleiben, starkem Exanthem und schwerem

Krankheitsgefühl; der Puls ist toxisch, die Herztätigkeit unregelmäßig, schließlich treten Atemnot und Somnolenz ein und der Kranke stirbt in einem Anfall von Herzschwäche. Der Harn zeigt geringe Spuren Eiweiß, gelegentlich Zylinder, selten jedoch mikroskopische Blutbeimengung. Diesen geringen klinischen Befunden einer Nierenbeteiligung entspricht in manchen Fällen das äußerst markante anatomische Bild der septisch-interstitiellen Nephritis. Nach Aschoff[16]) sind die Nieren etwas vergrößert, mit verwaschen-rötlicher Fleckung auf der Oberfläche, mit hyperämisch-hämorrhagischen Streifen von verschiedener Dicke auf dem Durchschnitt. In diesen finden sich rundliche, helle Herde eingestreut, die mikroskopisch aus interstitiellen Rundzellenhaufen bestehen. Diese lymphocytären Elemente liegen um die Glomeruli herum und zwischen den Epithelien; sie können ferner die Kanälchenlumina zusammendrücken und ins Innere der Tubuli gelangen, von wo sie dann ausgeschieden werden. Daneben finden sich im Bindegewebe zahlreiche Blutungsherde.

Die in der älteren Literatur vorliegenden Befunde über die initiale Nephritis decken sich mit der geschilderten Form nur zum Teil. Man muß eben berücksichtigen, daß es erst in letzter Zeit gelungen ist, die Nierenkrankheiten in ein bestimmtes System einzuordnen, und daß darauf zum Teil die abweichenden Befunde zurückzuführen sind. Der erste, der überhaupt eine Trennung in eine initiale und postscarlatinöse Nephritis vornahm, war Frerichs im Jahre 1851. Bis heute stand die Frage zur Diskussion: welches ist die typische Scharlachnephritis, die interstitielle oder die glomeruläre? Unter diesem Gesichtspunkt beschrieb Weigert[17]) als Typ der Scharlachnephritis 1879 eine „weiße Niere" von blassem Aussehen mit degenerativen Prozessen an den Epithelien und starker Rundzelleninfiltration Er nahm an, daß diese Nephritis durch Ausscheidung von Giften bedingt sei, die nun ihrerseits wieder zur Anämie und secundär zur Degeneration der Epithelien führten. Wagner[18]) berichtete 1880, daß er beim Scharlach überhaupt nur eine „Lymphomatöse Nephritis" finden konnte, die in der zweiten und dritten Woche auftrat. In neuerer Zeit hat Munk[19])[36]) erklärt, man müsse in Anbetracht der Tatsache, daß man bei Augina dieselbe Glomerulonephritis finde wie beim Scharlach, diese als typische Scharlachnephritis ablehnen. Vielmehr sei in der interstitiellen Nephritis eine Äußerung des Scharlachvirus selbst zu sehen, das in der Niere zur Ausscheidung gelange und

durch Phagocytose die Rundzellenhaufenbildung veranlasse. Er fand sie zwar auch bei Diphtherie, Typhus und Pocken, aber bedeutend häufiger als die Glomerulonephritis bei Scharlach. Demgegenüber ist festzustellen, daß nach der Ansicht der meisten Autoren die interstitielle Nephritis durchaus nicht als typisch für Scharlach zu bezeichnen ist, sondern sich bei allen septischen Streptococceninfektionen finden kann.

Pathogenetisch handelt es sich außer den bereits erwähnten Gesichtspunkten nach Schridde[20]) um ein Austreten von Lymphzellen aus den Capillaren, die sich im Gewebe in Plasmazellen umwandeln. Aufrecht[21]) kam zu einer ganz anderen Anschauung. Bei seiner interstitiellen Nephritis imponierte vor allem die massenhafte Zylinderbildung in den Sammelröhren. Er sah in ihr das Primäre, auf Grund dessen es zur Harnstauung und zu entzündlichen Gewebsreaktionen käme.

Über die Ätiologie äußern sich die meisten Autoren dahin, daß die Ursache der interstitiellen Nephritis in Toxinen zu suchen sei. In demselben Sinne äußerte sich auch Kuczinsky[22]), der Kaninchen mit Scharlach-Streptococcen infizierte und dabei Rundzelleninfiltrate in Leber und Nieren fand. Seiner Ansicht nach beruhen diese weniger auf metastatischer, als auf toxischer Wirkungsweise der Scharlachstreptococcen.

Nicht immer hat man früher die interstitielle von der glomerulären Nephritis scharf getrennt, sondern es gab auch Autoren, die beide Formen unter einheitlichen Gesichtspunkten zusammenfaßten. So erklärte Klein[23]) 1877, die Scharlachnephritis sei eine interstitielle, bei der sich schon frühzeitig Veränderungen an den Glomeruli und dem Parenchym vorfänden. Cornil und Brault gingen 1884 so weit, die „große, blasse Niere“ als den Typ der Scharlachnephritis hinzustellen, bei der alle drei wichtigen Gewebselemente gleichzeitig entzündliche Prozesse aufwiesen. Auch Crooke hielt die Scharlachnephritis für eine einheitliche Form und widersprach lebhaft der Anschauung Friedländers von einer initialen und postscarlatinösen Nephritis. Er begründete seine Ansicht damit, daß er schon in der ersten Woche ausgesprochene Glomerulitis neben anderen Veränderungen gefunden hätte. In ähnlicher Weise berichtete Baginsky[24])[25]) über ein großes Scharlachmaterial, wobei die autoptischen Nierenveränderungen in chronologischer Reihenfolge zusammengestellt wurden. Er wies darauf hin, daß er in jedem Stadium einer Nierenerkrankung glomeruläre,

parenchymatöse und interstitielle Prozesse nebeneinander beobachten konnte. Er zog daraus den Schluß, daß die Scharlachnephritis mit interstitiellen Rundzelleninfiltraten und parenchymatösen Degenerationen beginnt, denen sich später dann eine Glomerulitis hinzugesellt.

Diesen Anschauungen gegenüber sehen die meisten Autoren heutzutage in der Glomerulonephritis die typische Scharlachnephritis. Sie beginnt klinisch gewöhnlich in der 2./3. Woche, in der späteren Zeit wird ihr Auftreten seltener beobachtet. In ganz seltenen Fällen trat sie noch in der 10. Woche auf. Jochmann[26]) sah sie am häufigsten am 19. Tage. Sie kann mit Fieber und Angina oder Drüsenschwellung beginnen, ebenso häufig ist anfangs nur Fieber vorhanden, während sich andere Komplikationen erst im Verlauf der Nephritis hinzugesellen. Oder sie tritt völlig symptomlos in Erscheinung und wird nur zufällig durch die Urinuntersuchung entdeckt. Je nach der Schwere der Nephritis ist das Allgemeinbefinden des Kranken in Mitleidenschaft gezogen. Die Eiweißausscheidung ist gering, Blutbeimengungen sind immer vorhanden, oft aber nur mikroskopisch erkennbar. Je nach der Schwere des Falls kommt es nun zur Urinretention, zu Ödemen und urämischen Erscheinungen. Der Blutdruck ist oft in den leichteren Fällen normal, in den schwereren meistens erhöht. Beginnt die Heilung der Nephritis, so steigt allmählich die Wasserausscheidung, die Ödeme verschwinden. Als letztes Zeichen einer überstandenen Nephritis finden sich gewöhnlich noch auf längere Zeit geringe Blutbeimengungen im Urin. Die Dauer beträgt mehrere Wochen bis zu wenigen Monaten. Die Prognose ist zumeist günstig. Die wenigsten Menschen sterben an ihrer Nephritis, sondern an anderen, gleichzeitig vorhandenen Komplikationen. Der Ausgang ist gewöhnlich die Heilung, in wenigen Fällen entwickelt sich eine chronische Nephritis.

Diesem klinischen Bild entspricht anatomisch die Glomerulonephritis. Nach Volhard und Fahr[15]) kann die Niere vergrößert sein. Die Oberfläche ist glatt, häufig mit Blutpünktchen besetzt. Die Farbe auf dem Durchschnitt schwankt vom grauen zum braunen Ton. Dabei ist die graue Rinde häufig verwaschen, aber gut gegen die hyperämische Markzone abgegrenzt. Die Glomeruli springen deutlich als vergrößerte graue Knötchen über die Oberfläche vor. Mikroskopisch findet sich eine Blähung der Glomerulusschlingen mit starker Kernvermehrung. Wie schon Lang-

hans, Reichel und besonders Löhlein feststellten, handelt es sich dabei um eine Vermehrung der zelligen Bestandteile innerhalb der Schlingen, teils bestehen sie aus Leukocyten, teils aus Endothelien. Im Kapselraum finden sich Exsudatmassen mit roten und weißen Blutkörperchen, in der Umgebung Ödem. Bei ganz frischen Fällen enthalten die Schlingen noch rote Blutkörperchen, erst in ganz schweren Fällen sind sie blutleer. Die Epithelien zeigen regressive Veränderungen, sind zunächst gering und finden sich hauptsächlich an den Hauptstücken. In manchen Fällen sind die Epithelien ebenso stark verändert wie die Glomeruli; hier muß man eine Schädlichkeit annehmen, die in gleicher Stärke auf beide gewirkt hat. Im Interstitium finden sich Rundzellenhaufen, die mit der Stärke der Entzündung zunehmen.

Ähnliche Befunde wurden schon von Klebs 1869 bei der Scharlachnephritis erhoben. Dann folgten die Untersuchungen von Klein, Litten, Langhans, v. Leyden und Ribbert. Eine wesentliche Klärung brachten 1883 die Arbeiten von Friedländer[27]). Er beschrieb neben einer katarrhalischen und interstitiellen Nephritis zu Beginn eine allein für Scharlach charakteristische Glomerulonephritis in der Spätperiode. Mit ihm sahen noch andere Autoren das Typische der Scharlachnephritis in dem ausschließlichen Befallensein der Glomeruli. 1890 bestätigte Litten[28]) die Befunde Friedländers. Er fand in den Glomerulusschlingen homogene, zum Teil gekörnte Massen, die die Verstopfung bewirken sollten. Der Grad seiner degenerativen Veränderungen ging bis zu Nekrosen und Verkalkungen der Harnkanälchenepithelien in der Rinde.

Soerensen[23])[29]) hielt eine strenge Scheidung der verschiedenen Nierenaffektionen bei Scharlach nicht für angebracht, gab aber das häufige Überwiegen der Glomerulonephritis zu. 1894 beschrieben v. Kahlden[30]) eine desquamative und eine thrombosierende Glomerulonephritis. Letztere sollte nur typisch für Scharlach sein. Er fand ebenfalls wie Litten eine homogene Masse in den Schlingen, die aus Fibrin bestand. In einem Fall konnte er das Fibrin schon im Vas afferens und der Arteriola recta nachweisen. Daneben fanden sich zahlreiche Blutungen, Rundzellenherde und Veränderungen der Epithelien.

Eine beginnende Glomerulonephritis ergibt anatomisch ein völlig uncharakteristisches Bild. Die ersten entzündlichen Veränderungen äußern sich in einer Endothelläsion. Die Endothelien

erleiden wahrscheinlich degenerative Veränderungen, um dann später in Wucherung überzugehen. Auf den Entzündungsreiz hin wandern Leukocyten in die Schlingen, und es kommt zur Exsudatbildung. Endothelien, Leukocyten und Exsudat verstopfen die Schlingen und bedingen ihre Blutarmut. Diese Anämie, die nach einer anderen Anschauung spastisch bedingt ist, ruft ihrerseits infolge von Ernährungsstörungen regressive Veränderungen an den Epithelien hervor; sie ist ferner die Ursache der Oligurie bzw. Anurie. Eiweißzerfall und die Retention dieser toxisch wirkenden Stoffe sollen die Ursache des gesteigerten Blutdrucks sein. Nach Soerensen kommt es erst dann, wenn es dem Blutdruck gelingt, wieder Blut durch die Capillaren zu treiben, zum Auftreten von Blut im Urin, so daß die Hämaturie und steigende Diurese den Beginn der Heilung der Nephritis anzeige.

Dieser diffusen Glomerulonephritis stellte Volhard[15]) eine herdförmige gegenüber, die er in den ersten Tagen des Scharlachs beobachtete. Klinisch äußere sie sich in Hämaturie und Albuminurie genau so wie die diffuse Nephritis, unterscheide sich aber von dieser durch das Fehlen von Blutdrucksteigerung, Urinretention, Ödemen und urämischen Erscheinungen. Anatomisch seien nur einzelne Glomeruli, und in diesen nur einige Schlingen entzündlich verändert; ätiologisch sei sie durch die Streptococcen selbst bedingt, während die diffuse Glomerulonephritis eine toxische Ursache habe[39]). Dieselben Beobachtungen machte auch Stranski[43]); er wies jedoch auf die Seltenheit des Vorkommens der herdförmigen Glomerulonephritis hin. Volhards Befunde wurden Gegenstand lebhaftester Diskussion. Man wandte sich vor allem gegen die Anschauung, daß bei der diffusen alle, bei der herdförmigen nur einzelne Glomeruli befallen seien, und kam zu dem Schluß, daß eine herdförmige Glomerulonephritis bei Scharlach höchst zweifelhaft sei und diese herdförmigen Veränderungen nur das Anfangsstadium einer diffusen Nephritis darstellten. So konnte Kuczinski[31]) durch Infektion von Mäusen mit Streptococcen eine Glomerulonephritis erzeugen, die alle Übergänge von einer herdförmigen zu einer diffusen zeigte. Er sprach sich daher, analoge Verhältnisse beim Menschen annehmend, gegen eine scharfe Trennung beider Formen aus und berief sich dabei auf Beobachtungen von Herxheimer und Aschoff, die zu Beginn der Glomerulonephritis durchaus nicht alle Glomeruli gleichzeitig befallen fanden. Ferner gab Volhard

selbst zu, daß der Nachweis, daß die herdförmige nicht nur ein Vorstadium der diffusen Nephritis sei, nur Hand in Hand mit der klinischen Beobachtung erbracht werden könnte. Eine klinische Unterscheidung beider Formen ist jedoch aus den Symptomen schwer zu treffen, denn eine leichte Nephritis der Spätperiode kann fast genau so verlaufen wie die initiale, ohne Blutdrucksteigerung und ohne wesentliche Ausscheidungsstörungen. Man kommt also darauf hinaus, daß zwischen der Früh- und Spätnephritis anatomisch nur graduell, klinisch nur zeitlich ein Unterschied besteht. Die Volhard'schen Fälle hätten infolgedessen, wenn sie statt zu Beginn erst in der 2./3. Woche zur Sektion gekommen wären, fortlaufend von den ersten Tagen bis zu jener Zeit klinisch eine Hämaturie, anatomisch schließlich eine ausgebildete diffuse Glomerulonephritis zeigen müssen. Solche Befunde hat man aber nirgends erhoben, wo eine in der Rekonvalescenz obduzierte Scharlachleiche das Bild einer auf dem Höhepunkt stehenden Glomerulonephritis gezeigt hätte, die während des Lebens schon zwei bis drei Wochen vorher eine Hämaturie aufwies. Im Gegenteil vermissen wir klinisch bei der Spätnephritis das Vorstadium, wir haben intra vitam keinen Einblick in den stadienförmigen Ablauf, und eines Tages tritt sie mehr oder minder plötzlich in Erscheinung. Es erscheint also klinisch nicht angebracht, für die postscarlatinöse Nephritis eine vorangehende herdförmige anzunehmen; wohl aber fragt es sich, ob sie nicht anderweitigen frühzeitigen Veränderungen ihre Entstehung verdankt. Denn es drängt sich die Frage auf, als was wir die Hämaturie der Spätnephritis aufzufassen haben, als Zeichen einer beginnenden oder einer, wie Soerensen annahm, schon abheilenden Nephritis. Soerensens Anschauung geht sicher zu weit; andererseits sagt doch aber Jürgensen[32]) wörtlich: „Es muß hervorgehoben werden, daß entzündliche Veränderungen in den Nieren schon sehr früh auftreten können." Die Unsicherheit wird in dieser Richtung noch erhöht durch das Fehlen von beweisenden oder widerlegenden anatomischen Befunden. Denn in der kritischen Zeit, die irgendwelche beginnenden entzündlichen Veränderungen auch ganz unwesentlicher Natur beweisen könnte, also etwa in der ersten Woche, gehen die Kranken unter septischen Erscheinungen zugrunde und zeigen eine septisch-interstitielle Nephritis. Bei den Leichen der Spätperiode findet man schon die ausgebildete Glomerulonephritis. Was sich aber in der Zwischenzeit an den Nieren

abspielt, bleibt aus Mangel an Sektionsmaterial unbekannt. Interessant sind daher die Beobachtungen Kuczinskys[33]) bei Influenza. Fälle, die klinisch nur eine febrile Albuminurie gezeigt hatten, wiesen pathologisch-anatomisch schon „Eiweißexsudate in den Nierenkapseln auf, als Zeichen einer Gefäßalteration wie beim Beginn einer Entzündung." Theoretisch spricht auch beim Scharlach manches dafür, daß die Nephritis schon frühzeitigen Gefäßschädigungen ihre Entstehung verdankt. Diese Annahme findet in späteren Ausführungen ihre Erläuterung.

Am Schluß der anatomischen Betrachtungen möge noch einmal darauf hingewiesen werden, daß weder die interstitielle Nephritis noch die Glomerulonephritis als allein charakteristisch für Scharlach anzusehen sind, und daß es eine typische Scharlachnephritis anatomisch sicherlich nicht gibt.

Ich hatte auf der Infektionsabteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Gelegenheit, das Material an Scharlachkrankengeschichten einer Durchsicht zu unterziehen. Leider war ein Teil des Materials nicht verwendbar; dieser umfaßte die Krankengeschichten scharlachkranker Soldaten und mußte der Militärverwaltung zurückgegeben werden. Unter etwa 1000 Fällen, die bei der Durchsicht berücksichtigt werden konnten, fanden sich in 52 Fällen Nierenschädigungen; von diesen entfielen auf die Nephritis 20 = 2%.

Ausgehend von der Tatsache, daß die Scharlachnephritis hämorrhagischer Natur ist und in der Rekonvalescenz um die 2./3. Woche, gelegentlich auch später aufzutreten pflegt, trennte ich sie von solchen Nierenschädigungen, die in den ersten Tagen des Scharlachs ihre Erscheinungen machten. Ich hielt mich also im wesentlichen an den Zeitunterschied des Auftretens einer Nierenerkrankung, andere Symptome, wie z. B. die Blutdruckmessung, waren retospektiv weniger zur Differentialdiagnose zu verwerten.

In der Hälfte der Fälle begannen die Symptome der Nephritis in der 2./3. Woche. Der früheste Termin war der 11. Krankheitstag. Die übrigen Nephritiden zeigten sich in der 4./5. Woche. Ein gesetzmäßiger Beginn, wie ihn z. B. Jochmann für den 19. Tag annahm, war nicht festzustellen. Sämtliche Fälle zeigten einen charakteristischen hämorrhagischen Harnbefund mit Zylindern aller Art und Albumen.

Eine Blutdrucksteigerung fand sich bei 3 Patienten, wo er Werte von $^{150}/_{100}$, $^{155}/_{110}$ und $^{135}/_{70}$ bei einem 11jährigen Kinde

erreichte Der Rest-N war in diesen Fällen normal, die Ausscheidung zu Beginn gestört, ein Lidödem fand sich nur bei dem 11jährigen Kinde.

In 5 anderen Fällen war der Rest-N erhöht. Der Höchstwert betrug 228,4 mg %. Bei diesen Patienten kam es im Verlauf der Nephritis vorübergehend zu urämischen Erscheinungen; so zeigte ein Patient ein Asthma urämicum, die übrigen 4 litten an Kopfschmerzen, Bewußtlosigkeit und Erbrechen. Ein Kranker, bei dem infolge des plötzlichen Auftretens der Nephritis keine Rest-N-Bestimmung mehr gemacht werden konnte, starb am selben Tage unter urämischen Krämpfen.

In den meisten Fällen fand sich zu Beginn eine mehr oder weniger hochgradige Urinretention, zur völligen Anurie kam es jedoch bei keinem. Angaben über Ödeme fanden sich nur in 3 Fällen.

2 Nephritiden boten einen nephrotischen Einschlag, indem bei ihnen vorübergehend 18-22‰ Albumen vorhanden war; der Blutdruck war normal, die Ausscheidung schwer gestört, bei dem einen zeigten sich Ödeme.

Die Dauer der Nephritis betrug in den meisten Fällen mehrere Wochen, abgesehen von dem einen Fall, der schon am 20. Krankheitstage, dem ersten Tage seiner Nephritis, starb.

Der Verlauf war bei allen Fällen bis auf den schon erwähnten günstig. Die Heilung der Nephritis wurde bei keinem Patienten durch ein Recidiv unterbrochen; bei 3 Fällen, die als gebessert entlassen wurden, war der Befund nur noch minimal. Der Übergang in eine chronische Nephritis wurde nicht beobachtet. Zumeist war die Nierenentzündung von anderen Komplikationen und Fieber begleitet. Fehlten die Komplikationen, so verlief die Nephritis häufig fieberlos.

An anderweitigen Nierenschädigungen fand sich in 6 Fällen zu der Zeit, wo sonst die Nephritis aufzutreten pflegt, nur ein einmaliger pathologischer Harnbefund mit einer mäßigen Zahl von Erythrocyten, Leukocyten und Spuren von Albumen bis etwa ½‰, bei 3 Patienten waren auch Zylinder vorhanden. Die Dauer dieser Erscheinungen erstreckte sich auf 1—2 Tage, dann war der Urin wieder vollkommen normal. Andere Symptome waren nicht vorhanden. In einem Fall klagte der Patient über Schmerzen in der Nierengegend. Nach meiner Auffassung handelt es sich hier ebenfalls um eine Nierenschädigung im Sinne des „zweiten Krankseins“, um eine nephritische Reizung.

Bei weiteren 34 Fällen kam es um die 2./3. Woche zu einer vorübergehenden Albuminurie geringen Grades. Dabei waren 22 von den üblichen Komplikationen mit verschieden hohem Fieber begleitet, so daß man hier von einer febrilen Albuminurie genau wie bei anderen fieberhaften Erkrankungen sprechen wird. Die übrigen 12 Patienten boten aber außer der Eiweißausscheidung und geringen Temperaturen um die erwähnte Zeit weiter keine Komplikationen; die Sedimente waren ohne Befund. Alle waren leichtere Formen von Scharlach. In 2 Fällen kam es zu Ödemen, in einem anderen zu Ausscheidungsstörungen. Die Albuminurie dauerte gewöhnlich mehrere Tage, in einem Falle 4 Monate.

Dieses auffällige Auftreten von Eiweiß im Urin bei leichtem Scharlach ohne sonstige nachweisbare Veranlassung bewog mich dazu, auch hier eine Äußerung eines, wenn auch nur abgeschwächten „zweiten Krankseins" anzunehmen. Es handelt sich, wenn ich mich so ausdrücken darf, um Äquivalente einer Nephritis, die vielleicht aufgetreten wäre, wenn der Scharlach einen schwereren Charakter gezeigt hätte

In einem einzigen Fall konnte das Auftreten einer Nephrose am 31. Krankheitstage beobachtet werden. Sie dauerte mit einer Albuminurie bis zu 12‰, negativem Sedimentbefund, stark herabgesetzter Ausscheidung und mäßigen Ödemen etwa $6\frac{1}{2}$ Wochen.

Allen diesen Fällen stehen 13 Nephritiden gegenüber, die in den ersten Tagen des Scharlachs auftraten. Auffallend war vor allem die starke Hämaturie. Eiweiß wurde nur in Spuren nachgewiesen, Zylinderbildung war meistens vorhanden. Soweit Blutdruck und Rest-N bestimmt waren, bestand keine Erhöhung. In 3 Fällen fand sich eine Störung der Wasserausscheidung, Ödeme waren nicht vermerkt. 3 Patienten gingen unter septischen Erscheinungen zugrunde. Bei den übrigen dauerte die Nephritis bis zu mehreren Wochen. Es fragt sich nun, in welche Gruppe von Nierenerkrankungen man diese Erscheinungen einordnen muß. Gegen eine interstitielle Nephritis spricht die ausgesprochene Hämaturie. Es kommt also nur noch die Glomerulonephritis in Frage; welche Form derselben, ist retrospektiv schwer zu entscheiden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß unter etwa 1000 Scharlachfällen in 2% eine Scharlachnephritis in der Rekonvalescenz auftrat. Bezüglich des Alters der erkrankten Personen gab es keine Norm. Kinder wie Erwachsene wurden in gleicher Weise befallen. Vor dem zweiten Lebensjahr wurde keine

Nephritis beobachtet. Es entspricht dieses der Tatsache, daß Säuglinge und Kinder bis zum zweiten Lebensjahr höchst selten von Scharlach befallen werden.

Über die Häufigkeit der Nephritis findet man in der Literatur stark abweichende Angaben. Vor allem muß bei diesem Punkt die Epidemiologie berücksichtigt werden. Die Scharlachepidemien sind sich durchaus nicht alle gleich, sondern unterscheiden sich oft durch ihre Bösartigkeit und die verschieden häufige Bevorzugung von Nierenerkrankungen. So schwanken z. B. bei Jürgensen die Angaben über die Häufigkeit der Nephritis von 2—70%, bei Noeggerath von 5—10—100%, Pospischill gab 10% an. Dieser Umstand scheint auch bei dem geschilderten Material eine Rolle zu spielen und erklärt die geringe Zahl der Nephritisfälle. Die Beobachtungszeit erstreckte sich auf etwa 9 Jahre. Dabei entfielen von 20 Nephritiden allein 16 auf die beiden letzten Jahre. Diese Beobachtung erfährt noch um so mehr eine Bestätigung, als ich mich selbst auf der Infektionsabteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses davon überzeugen konnte, daß die Scharlachnephritis in den letzten Monaten an Häufigkeit erheblich zugenommen hat. Diese epidemiologische Betrachtungsweise scheint aber auch bei der Art des Nephritisbeginns berücksichtigt werden zu müssen. Man muß annehmen, daß die Epidemie, die Pospischill[34]) in einer Monographie geschildert hat, ganz anders geartet war als in meinem Material, denn in keinem der Fälle konnte ein dermaßen schlagartiges, stürmisches Einsetzen der Nephritis beobachtet werden, wie er es in fast dramatischer Weise beschrieben hat.

Weiter hat man geglaubt, daß zwischen dem Auftreten einer Nephritis und den Erscheinungen zu Beginn des Scharlachs ein gewisser Zusammenhang bestünde. So erklärte z. B. Jochmann[26]), daß er den Eindruck gewonnen hätte, als ob gerade leichte und abortive Scharlachfälle eher zu einer Nephritis neigten als andere. Auf Grund meines Materials kam ich zur entgegengesetzten Anschauung. Denn es konnte beobachtet werden, daß eine Nephritis nur bei schwerem Scharlach, nephritische Reizungen und Äquivalente gewöhnlich bei leichteren Erkrankungsformen auftraten; jedoch war auch hier keine feste Gesetzmäßigkeit vorhanden. Diese Beobachtung ist nur so aufzufassen, daß eine Nephritis, wenn sie überhaupt auftritt, nur bei schweren Fällen gefunden wird; es erscheint jedoch nicht erlaubt, auf Grund der Form des Scharlachs

schon zu Beginn eine später auftretende Nephritis zu vermuten. Ebensowenig berechtigt zu diesem Schluß eine initiale Albuminurie. Denn nur in 2 Fällen fand sich in den ersten Tagen eine Eiweißausscheidung, die jedoch von der Nephritis durch ein freies Intervall getrennt war.

Ferner findet man in der Literatur die Angabe, daß das Auftreten der Nephritis auch von äußeren Schädlichkeiten abhängig sei. Ähnlich wie man im Kriege nach Durchnässungen das Auftreten von Erkältungen mit Nephritiden beobachtete, machte man auch bei der Scharlachnephritis thermische Reize mitverantwortlich. Man führte an, daß das frühzeitige Aufstehen und die größere Durchlässigkeit der Haut infolge der Abschuppung die Patienten einer Abkühlung aussetze, die eine größere Disposition für das Auftreten einer Nephritis schaffe. Diese Anschauung hat man heute fast ganz fallen gelassen, und es gibt Kliniken, wo die Kranken nach Abklingen des Fiebers aufstehen; dabei hat sich der Prozentsatz der Nephritisfälle nicht erhöht. Trotzdem folgen die meisten aus größerer Vorsicht noch der üblichen Methode, die Patienten die ersten 3 Wochen im Bett zu lassen.

Man glaubte ferner, in der Nahrung einen schädigenden Faktor sehen zu müssen und schrieb den Kranken früher von Anfang an Milchdiät vor. Pospischill konnte aber bei Untersuchungen in großem Maßstabe nachweisen, daß diese Anschauung irrig war und die Diät nicht imstande ist, eine Nephritis zu verhüten. Im Gegenteil sah Czerny z. B. bei einer Epidemie in Schlesien, daß gerade die reichlich mit Milch ernährten Kinder viel häufiger an einer Nephritis und schwerem Scharlach erkrankten, weil bei ihnen die natürlichen Abwehrkräfte geschwächt waren. Andere Autoren führten die Nephritis auf endogene Faktoren zurück. So nahm Leede[35]) eine Schädigung der Niere von vornherein an, doch genüge diese nicht allein, sondern es käme oft noch eine angeborene Minderwertigkeit der Niere hinzu. Spieler[37]) konnte statistisch nachweisen, daß die Nephritis manchmal rein familiär auftrat, so daß er in diesen Fällen eine gewisse Organdisposition vermutete. Bei Durchsicht meines Materials fanden sich zweimal bei je 2 Geschwistern Nierenschädigungen, aber keine Nephritis.

Es ergibt sich nun in aller Dringlichkeit die wichtige Frage nach der eigentlichen Ursache der Scharlachnephritis. Sieht man daraufhin die Literatur durch, so suchten sie die einen Autoren

in Toxinen, wobei man aber völlig im Unklaren ist, ob die des unbekannten Scharlachvirus oder die der Streptococcen gemeint waren, die anderen in den Streptococcen selbst. Die Kliniker gingen von der Tatsache aus, daß die Nephritiden am häufigsten in der 2./3. Woche des Scharlachs auftreten. Einige Autoren glaubten nun, daß die Nephritis zusammen mit anderen Komplikationen als eine Nachkrankheit im Sinne der diphtherischen Lähmungen aufzufassen wäre. Gegen diese Auffassung wandten sich Pospischill und Weiß. Sie glaubten vielmehr, daß die Angina, Lymphadenitis, Herz- und Gelenkaffektionen eng mit der Nephritis zusammengehörten und nicht eine Nachkrankheit, sondern ein weiteres Stadium des Scharlachs bildeten. Sie hielten die Komplikationen den anfänglichen Scharlacherscheinungen nicht für unter-, sondern für völlig gleichgeordnet und faßten sie unter dem Namen des „zweiten Krankseins" zusammen. Dieses wäre gerade das Charakteristikum des Scharlachs und immer, wenn auch in manchen Fällen symptomlos, vorhanden. Die Ursache dieses „zweiten Krankseins" sahen sie in dem recidivierend neuen Auftreten des Scharlachvirus.

Pirquet[18]) nahm an, daß die Abfallprodukte, die während des Abwehrkampfes mit dem Scharlachvirus gebildet würden, vielleicht eine Ursache der Nephritis wären. Schick[38]) sprach von einer anaphylaktischen Reaktion. Nach Ablauf der initialen Erscheinungen käme es zur Antitoxinbildung, die so stark wäre, daß sie die infektiösen Keime im freien Intervall zur Ruhe brächte. Schon zu Anfang der 2. Woche begänne aber die Entwicklung von anaphylaktischen Reaktionskörpern, sogenannten Erginen, die im Organismus eine erhöhte Empfänglichkeit gegen das Scharlachvirus erzeugten. Die Keime selbst würden resistent gegen die Antitoxine und erlangten ihre alte Virulenz wieder. Schon eine viel geringere Keimzahl vermöge jetzt auf diesem günstigen Boden erneut Krankheitserscheinungen in Form der Nephritis auszulösen, ähnlich wie eine zweite Seruminjektion durch Sensibilisierung des Körpers das Serumexanthem. Auch Krehl und Volhard suchten die Ursache der Nephritis im Auftreten eigenartiger immunisatorischer Vorgänge.

Auf Grund der neusten Untersuchungen wissen wir heute, daß die Streptococcen beim Scharlach keine Secundärinfektion darstellen, sondern die eigentlichen Erreger. Damit kommt auch für die Scharlachnephritis im wesentlichen nur die Frage in Betracht: ist sie durch die Toxine der Scharlachstreptococcen bedingt

oder durch diese selbst? Das heißt mit anderen Worten: sind Ektotoxine oder Endotoxine die Ursache? Für beide Faktoren lassen sich wichtige Gesichtspunkte erbringen, doch ist damit die Ätiologie der Nephritis auch heute noch nicht mit Sicherheit zu beweisen.

Der Scharlach beruht nach Ansicht der Amerikaner auf einer lokalen Infektion des lymphatischen Apparats im Rachen. Hier siedeln sich die Streptococcen an und senden ihre Toxine in den Körper; wir sehen also, es spielen sich ähnliche Prozesse ab wie bei der Diphtherie. Als Folge der Verbreitung der Toxine auf dem Blutwege kommt es zur Temperatursteigerung. Der weitere Angriffspunkt der Toxine sind die Capillaren selbst. Schon Kirsch[40]) kam 1912 auf Grund seiner Beobachtungen am Krankenbett zu der Ansicht, daß das Exanthem seine Entstehung der Hyperämie der Hautkapillaren verdanke, die nicht auf dem Wege über das Zentralnervensystem, sondern durch periphere Lähmung ihrer konstriktorischen Elemente erweitert würden. In der Rekonvalescenz käme es zu einem Spasmus der Hautkapillaren, der sich in der zunehmenden Blässe der Haut ausdrücke, und kompensatorisch zu einer Blutüberfüllung der Capillaren der inneren Organe, speziell der Nieren. Eine Abkühlung der äußeren Haut genüge jetzt, um die Kontraktion der Hautgefäße zu verstärken und die Hyperämie in den Nieren bis zur Entzündung zu steigern. Wenn man diese Hypothese auch nicht in vollem Umfang anerkennen kann, so legt sie doch die Wahrscheinlichkeit einer Capillarschädigung recht nahe. Bekräftigt wird diese Annahme noch durch die Tatsache, daß die Scharlachhaut zu spontanen und Stauungsblutungen neigt, ferner daß in der Literatur die Angabe immer wiederkehrt, man habe Ödeme auftreten sehen, ohne daß eine Nierenschädigung festzustellen war. Was für die Schädigung der Hautcapillaren spricht, kann man mit aller Wahrscheinlichkeit auch für die kleinen Gefäße der inneren Organe annehmen. Somit wäre die Ansicht berechtigt, daß auch die Glomerulusschlingen von Anfang an schon geschädigt sind. Auch muß man berücksichtigen, daß im Beginn jeder infektiösen Erkrankung die Toxinausscheidung am größten ist. Eine Nephritis auf toxischer Grundlage wäre also nur mit einem frühen Auftreten zu vereinbaren. Dafür scheinen auch einige anatomische Befunde zu sprechen, die ich oben schon erwähnte. Das Erscheinen der Nephritis in der Spätperiode läßt sich auf toxischer Basis allerdings schwer erklären. Ich erwähne ferner

noch, wenn auch meine Befunde dagegen sprachen, die Anschauung Jochmanns, der der Meinung war, daß gerade die leichteren und abortiven, d. h. häufig exanthemlosen Fälle öfter eine Scharlachnephritis bekommen als andere. Wechselseitige Beziehungen zwischen Haut und visceralen Organen hat man auch bei anderen Krankheiten angenommen, so z. B. bei der Syphilis. Manche Forscher glauben, daß eine Lues ohne Hauterscheinungen viel leichter zu einer visceralen Erkrankung neigt als eine mit Hauterscheinungen, bei der die Haut imstande ist, durch Ausbildung einer gewissen Immunität die inneren Organe zu schützen. In ähnlicher Weise könnte man vielleicht folgern, daß die Toxine bei examthemlosen Scharlachfällen infolge herabgesetzter Hautimmunität eine stärkere Wirkung auf die Nieren ausüben als sonst und es so häufiger zur Nephritis kommt. Für die toxische Ätiologie der Nephritis sprechen weiter Befunde von Trask und Blake[41]), die in 2 von 5 Fällen einer Nierenentzündung im Urin ein spezifisches Toxin nachweisen konnten, das sowohl einen deutlichen Dick-Test ergab als auch durch Rekonvalescenten-Serum neutralisiert wurde. Man müßte nun ferner annehmen, daß ein antitoxisches Serum die Nephritis verhindern könnte. In der Tat trat auch in keinem der 14 schweren Scharlachfälle, die bisher mit dem Original-Dochez-Serum behandelt wurden, eine Nephritis auf. Andere Seren, wie das Lilly- und Behring-Serum, scheinen in ihrer Wirkung geringer zu sein, denn nach ihnen konnten Nephritiden beobachtet werden. Ein strikter Beweis für die toxische Ätiologie der Nephritis kann aber auch damit nicht erbracht werden, denn mindestens ebensoviele und schwere Scharlachfälle zeigten auch ohne die Behandlung mit den genannten Seren keine Nephritis. Eine feste Grundlage kann erst dann geschaffen werden, wenn es gelingt, bei Tieren durch Einspritzung des Streptococcen-Toxins eine Nephritis zu erzeugen.

Die andere Anschauung, daß die Nephritis durch die Scharlachstreptococcen selbst bedingt ist, erscheint mir weniger wahrscheinlich, ist aber immerhin nicht von der Hand zu weisen. Man muß annehmen, daß es eine Zeit dauert, bis Streptococcen in die inneren Organe verschleppt werden, um dort auf Grund ihrer Endotoxine schädliche Wirkungen zu entfalten. Ein plötzlicher Beginn einer Nephritis oder anderer Komplikationen unter Fieber spricht vielleicht für eine acute Aussaat von Bakterien in der Spätperiode. Auf dieser Basis ließe sich das späte Auftreten der Nephritis besser erklären. Ein fester Anhaltspunkt für diese An-

nahme kann nur dann erbracht werden, wenn es gelingt, in allen Fällen mit einem „zweiten Kranksein“ die Erreger in den betreffenden Organen nachzuweisen. In einigen Fällen glückte der Nachweis auch während des Lebens durch Blutaussaaten und Drüsenpunktionen, in anderen versagte die Methode. Schon früher konnten Volhard, Kuczinsky und andere Forscher in den Nieren und im Urin Streptococcen finden. Kuczinsky glaubte, daß zwar nicht alle, wohl aber die meisten Streptococcen durch Phagocytose in der Niere vernichtet würden, was er als ein Zeichen der natürlichen Abwehrkräfte der Niere auffaßte. Andere nehmen auf Grund von Streptococcenbefunden im Urin bei einer Nephritis an, daß diese durch die Bakterien auch hervorgerufen sei. Im Gegensatz dazu konnten schon früher Biedl und Kraus[42]) den Nachweis führen, daß eine Bakteriurie durchaus keine Nierenveränderungen zu setzen braucht, sondern daß sich die Niere nach Art einer physiologischen Sekretion der Keime entledigen kann, ohne selbst zu erkranken. Ferner muß man heute noch die Frage erheben, ob es sich bei den Bakterienbefunden im Urin auch um specifische Scharlachstreptococcen gehandelt hat. Denn es kommen sicherlich noch andere Streptococcenarten bei Scharlach vor. Bei den auf der Infektionsabteilung angestellten Urinuntersuchungen konnten nur in den seltensten Fällen Streptococcen gefunden werden.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß man ausgehend von der Annahme, die Nephritis trete vielleicht zur Zeit einer Schutzlosigkeit des Organismus auf, diesbezüglich Versuche auf der hiesigen Abteilung angestellt hat. Es sollte ergründet werden, ob der Körper zur Zeit der Nephritis schon Antikörper gebildet hat oder nicht. Der Dick-Test ergab jedoch in den wenigen Fällen, bei denen er angestellt wurde, keine eindeutigen Resultate, so daß es auch heute noch rätselhaft ist, warum die Nephritis klinisch gewöhnlich erst um die 3. Woche auftritt.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß zwar manche Gesichtspunkte für die Annahme einer Nephritis auf toxischer Basis sprechen, daß aber auch der heutige Stand der Forschung noch nicht imstande ist, das Nephritisproblem restlos zu klären.

Zum Schluß habe ich Herrn Prof. Dr. Friedemann für die freundliche Überlassung der Arbeit und des Materials sowie für manche Anregungen und Hinweise im hohem Maße zu danken. Ferner bin ich Herrn Dr. Deicher für einige wertvolle Mitteilungen zu bestem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Am 7. November 1901 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Georg Rosenheim in Magdeburg geboren und besuchte die dortige Vorbereitungsschule sowie das König-Wilhelm-Gymnasium, an dem ich Ostern 1920 mein Abiturientenexamen bestand. In Heidelberg widmete ich mich den vorklinischen Studien und legte dort im Sommer 1922 die ärztliche Vorprüfung ab. Darauf setzte ich mein Studium in Berlin fort und bestand hier im Juli 1925 das Staatsexamen mit „gut". Mein Praktisches Jahr absolvierte ich vom 15. Juli 1925 ab im Krankenhaus Lankwitz zunächst auf der Inneren Abteilung (Prof. Dr. Zuelzer) und später auf der Neurologischen Abteilung (Oberarzt Dr. Löwenstein). Dann arbeitete ich auf der Infektionsabteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses (Prof. Dr. Friedemann) und setze jetzt das Praktische Jahr auf der Dermatologischen Abteilung (Prof. Dr. Buschke) fort.